

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 14 February 2001 (14.02.01)

International application No.
PCT/EP00/05564

Applicant's or agent's file reference
LeA 33783-WO

International filing date (day/month/year)
16 June 2000 (16.06.00)

Priority date (day/month/year)
29 June 1999 (29.06.99)

Applicant

STOLTEFUSS, Jürgen et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 December 2000 (21.12.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Olivia TEFY

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/00589 A1 not. sk

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 237/04,
401/10, 409/12, 401/12, A61K 31/50, A61P 7/06

(DE). LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Krummacherstr. 176,
D-42115 Wuppertal (DE). STÜRMER, Werner [DE/DE];
Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05564

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51386 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Juni 2000 (16.06.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(30) Angaben zur Priorität:
199 29 782.7 29. Juni 1999 (29.06.1999) DE

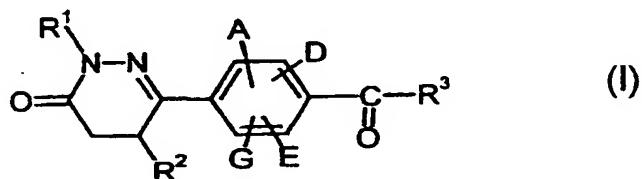
- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51386 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 6-CARBOXYPHENYLDIHYDROPYRIDAZINONE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: 6-CARBOXYPHENYLDIHYDROPYRIDAZINON-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to the area of erythropoiesis, in particular to substituted 6-carboxyphenyldihydropyridazinone derivatives of general formula (I), to methods for producing them and to their use as medicaments, preferably for preventing and/or treating anaemia.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft das Gebiet der Erythropoese. Insbesondere werden substituierte 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, vorzugsweise zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Anämien, beschrieben.

Let 33783

THIS PAGE BLANK (USPTO)

6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Erythropoese. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, vorzugsweise zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Anämien.

Anämien, auch als sogenannte Blutarmut bezeichnet, sind durch eine Verminderung von Erythrozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und/oder Hämatokrit unter die altersentsprechenden und geschlechtsspezifischen Referenzwerte gekennzeichnet. Die Verminderung eines dieser Parameter ist jedoch nur dann ein Anzeichen für eine Anämie, wenn das Blutvolumen normal ist, nicht aber bei akuten stärkeren Blutverlusten, Exsikkose (Pseudopolyglobulie) oder Hydrämie (Pseudoanämie). (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 59 ff., Stichwort „Anämie“; Römpf Lexikon Chemie, Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Stichwort „Anämie“).

Klinisch ist die Anämie infolge der verminderten Sauerstofftransportkapazität des Bluts unter anderem durch Störung sauerstoffabhängiger Stoffwechsel- und Organfunktionen gekennzeichnet; bei akuter Entwicklung (z.B. infolge Blutverlusts) können sich Symptome eines Schocks zeigen, und bei chronischer Entwicklung tritt oft ein langsam progredienter Verlauf mit Leistungsabfall, Müdigkeit, Dyspnoe und Tachykardie auf.

Eine Einteilung oder Klassifizierung verschiedener Anämieformen kann entweder nach Morphologie und Hämoglobingehalt der Erythrozyten oder aber nach der Ätiologie (z.B. in posthämorrhagische Anämie, Schwangerschaftsanämie, Tumoranämie, Infektanämie oder Mangelanämien) erfolgen. Des weiteren ist eine Einteilung der verschiedenen Anämieformen nach ihrer Pathogenese unter Berücksichtigung der prinzipiell möglichen Ursachen möglich, so beispielsweise in Anämien durch übermäßigen Blutverlust (z.B. akute oder chronische Blutungsanämie), Anämien in-

folge verminderter oder ineffektiver Erythropoese (z.B. Eisenmangelanämien, nephrogene Anämien oder myelopathische Anämien) oder Anämien infolge übermäßigen Erythrozytenabbaus (sogenannte hämolytische Anämien) (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage, 1994, Walter de Gruyter Verlag, Seite 59 ff., 5 Stichwort „Anämie“; Roche-Lexikon Medizin, 4. Auflage, 1999, Urban & Schwarzenberg, Stichwort „Anämie“).

Die aus dem Stand der Technik bekannten Behandlungsmethoden von Anämien erweisen sich in der Praxis als sehr schwierig und wenig effizient. Meist treten zahlreiche, für den Patienten oftmals gravierende Nebenwirkungen auf. 10

So werden in der Therapie von Eisenmangelanämien im allgemeinen Eisenpräparate verwendet, die entweder oral oder parenteral appliziert werden. Bei der oralen Applikation werden als Nebenwirkung vor allem Magen-Darm-Störungen beobachtet. 15 Gleichzeitige Gabe von Antacida zur Therapierung der Magen-Darm-Störungen beeinträchtigt die Eisenresorption. Zudem ist die Resorption von Eisen aus dem Intestinaltrakt durch die Fähigkeit der Mucosa, den Durchtritt von Eisen zu erschweren, ohnehin nur sehr beschränkt. Andererseits darf die peroral verabreichte Dosis nicht zu hoch gewählt werden, weil ansonsten Vergiftungsscheinungen auftreten können, 20 schlimmstenfalls sogar eine hämorrhagische Gastroenteritis mit Schocksymptomen und Todesfolge. Bei der parenteralen Eisentherapie, welche sich wegen des nur geringen Eisenbindungsvermögens des Plasmas ebenfalls als schwierig erweist, kann es insbesondere bei Überdosierung zu Übelkeit, Erbrechen, Herz- und Kopfschmerzen, Hitzegefühl sowie starkem Blutdruckabfall mit Kollaps, ferner zu Ablagerung von Eisen in das Retikuloendothel (Hämosiderose) kommen; die Gefäßwände werden durch die intravenöse Injektion geschädigt, auch muß mit einer Thrombo-phlebitis und Thrombosierung gerechnet werden. Eine Dosierung erweist sich als äußerst diffizil, weil alles Eisen, das bei parenteraler Zufuhr nicht physiologisch gebunden werden kann, toxisch wirkt (Gustav Kuschinsky, Heinz Lüllmann und 25 Thies Peters, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, 1981, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Seiten 139 ff., Ernst Mutschler, Arzneimittel- 30

wirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1986, Seite 383 ff.).

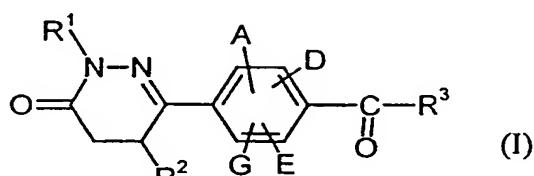
Seit etwa mehr als 10 Jahren steht für den therapeutischen Einsatz zur Behandlung schwerer Anämien gentechnologisch hergestelltes, rekombinantes Erythropoetin (rhEPO) zur Verfügung. Es ist nämlich bekannt, daß rekombinantes humanes (rh) EPO die Erythropoese humorale stimuliert, so daß es als Antianämikum in der Therapie von schweren Anämien, insbesondere bei renalen bzw. nephrogenen Anämien, Anwendung gefunden hat. Weiterhin wird rh EPO zur Vermehrung der körpereigenen Blutzellen eingesetzt, um die Notwendigkeit von Fremdbluttransfusionen zu vermindern.

Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 34 000 Da. Über 90 % der EPO-Synthese finden in der Niere statt, und das dort produzierte EPO wird ins Blut sezerniert. Die primäre physiologische Funktion von EPO ist die Regulation der Erythropoese im Knochenmark. Dort stimuliert EPO die Proliferation und Reifung der erythroiden Vorläuferzellen.

Bei der Gabe von rh EPO treten jedoch starke Nebenwirkungen auf. Hierzu gehören die Entstehung und Verstärkung von Bluthochdruck sowie die Verursachung einer Encephalopathie-ähnlichen Symptomatik bis hin zu tonisch-klonischen Krämpfen und cerebralem oder myocardialem Infarkt durch Thrombosen. Ferner ist rh EPO nicht oral verfügbar und muß daher intraperitoneal (i.p.), intravenös (i.v.) oder subcutan (s.c.) appliziert werden, wodurch die Anwendung auf die Therapie schwerer Anämien begrenzt ist (Kai-Uwe Eckardt, „Erythropoietin: Karriere eines Hormons“, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 6 vom 6. Februar 1998 (41), Seiten A-285 bis A-290; Rote Liste 1998, Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, siehe „Epoetin alfa“ und „Epoetin beta“).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist nunmehr die Bereitstellung neuer Substanzen, die insbesondere zur effizienteren Behandlung von Anämien geeignet sind und hierbei die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Therapiemethoden für Anämien vermeiden.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

10 für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

15 R³ für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

R⁴ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder

20 (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

25

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

5

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

10

R⁴ Vinyl oder Allyl bedeutet,

oder

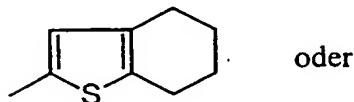
15

R⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Hydroxy, substituiert ist,

20

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder einen Rest der Formel



25

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die hier aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl,

Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂-NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sein können,

5

worin

R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

10

und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

15

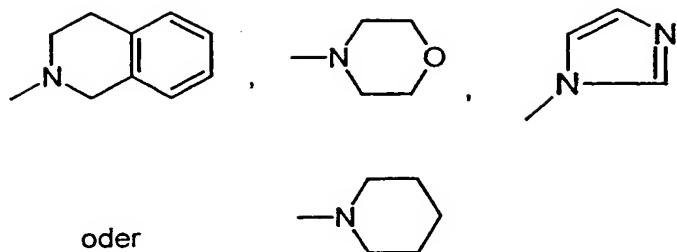
R⁶ (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und von 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, substituiert ist, worin die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch den Rest -CO-NH₂ substituiert sein können,

20

25

oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



bilden, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können,

und deren Salze,

5

jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

10 Die oben genannte Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid ist aus den Publikationen Chem. Abstr. 77, 19664 und DE 21 50 436 (1972) bekannt.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfinsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfinsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure,

25

Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise
5 Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

10

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

15

(C₆-C₁₀)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20

(C₁-C₆)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

25

(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

30

(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, n-Butoxy-carbonyl, Isobutoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

10 Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Thienyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

15 Bevorzugt sind erfundungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,
20 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

5 (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

10 R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

oder

15 R⁴ Allyl bedeutet,

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

20 R⁶ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die aufgeführten aromatischen Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sein können,

25

worin

R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

30

und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

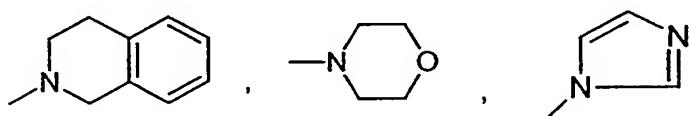
5

R^6 (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl oder Thiazolyl, substituiert sind, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel $-CO-NH_2$, substituiert sein können,

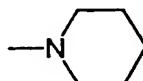
10

15

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



oder



bilden.

20 und deren Salze,

jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

25 Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

in welcher

A, D, E und G für Wasserstoff stehen,

5

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

R³ für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

10

worin

R⁴ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder
(C₁-C₅)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy,
15 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das
seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch
Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-
Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder
(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der
20 Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder
25 Methyl bedeuten,

oder

R⁴ Allyl bedeutet,

30

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

5

R^6 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein -bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_3) -Alkyl und Resten der Formeln $-SO_2-NR^9R^{10}$ und $-(CO)_a-NR^{11}R^{12}$, substituiert sind,

10

worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

15

und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

20

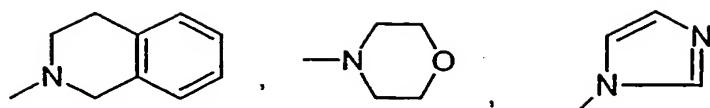
R^6 (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Trifluormethyl, (C_1-C_3) -Alkoxy, (C_1-C_3) -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder Thiazolyl, substituiert ist, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel $-CO-NH_2$ substituiert sind,

25

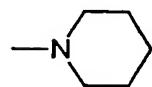
oder

30

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



oder



bilden,

und deren Salze,

5 jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

Ganz besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

10

in welcher

A, D, E und G für Wasserstoff stehen,

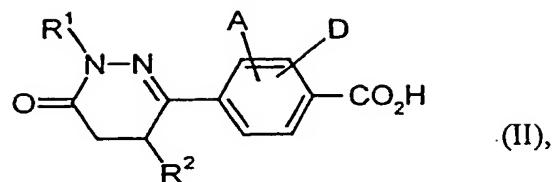
15 R^3 für den Rest $-NR^5R^6$ mit $R^5 = H$ oder Methyl und R^6 wie zuvor definiert steht

und die übrigen Reste die zuvor angegebene Bedeutung haben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der 20 erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei

[A] im Fall, daß in der obigen allgemeinen Formel (I) R^3 für den Rest der Formel $-OR^4$ steht,

25 Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

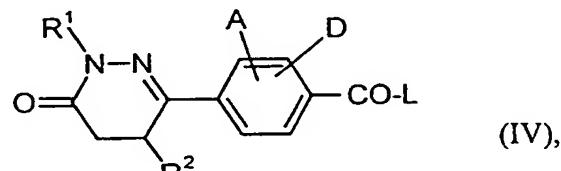


in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

5

zunächst durch Umsetzung mit carbonsäureaktivierenden Reagenzien, wie z.B. Thionylchlorid oder Carbonyldiimidazol, nach üblichen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



10

in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben

15

und

L für einen aktivierenden Rest, vorzugsweise für Chlor oder Imidazolyl, steht,

überführt werden

20

und in einem zweiten Schritt Verbindungen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

$\text{HO}-\text{R}^4$ (III),

in welcher

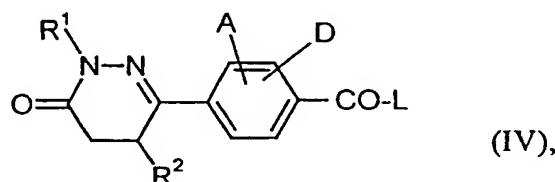
5 R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

5 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden,

oder

10 [B] im Fall, daß in der obigen allgemeinen Formel (I) R^3 für den Rest der Formel
 $-NR^5R^6$ steht,

15 Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch Umsetzung mit carbonsäureaktivierenden Reagenzien, wie z.B. Thionylchlorid oder Carbonyldiimidazol,
nach üblichen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

20 A, D, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben

und

25 L für einen aktivierenden Rest, vorzugsweise für Chlor oder Imidazolyl, steht,
überführt werden

und in einem zweiten Schritt mit Amiden der allgemeinen Formel (V)



5 in welcher

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

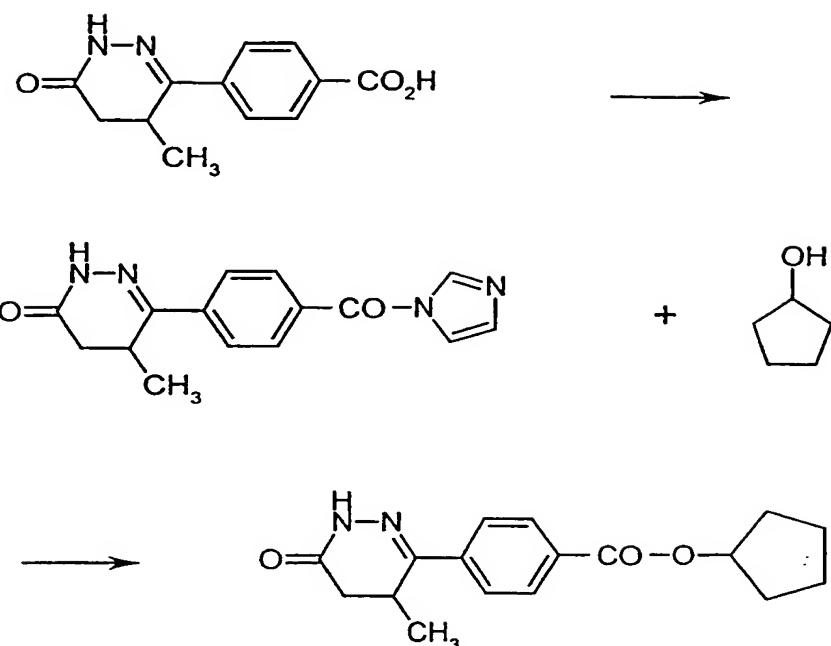
in inerten Lösemitteln umgesetzt werden.

10

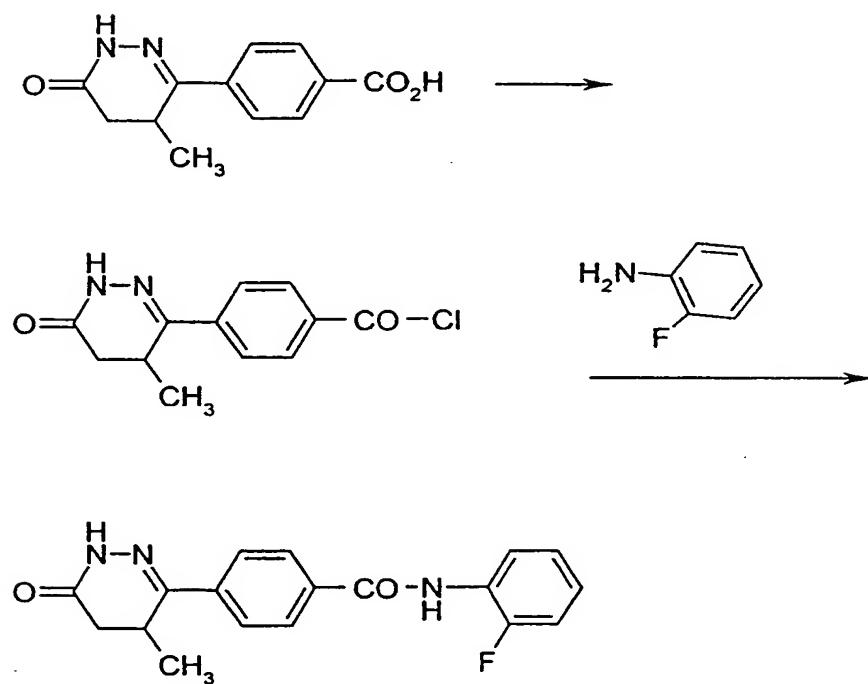
Als carbonsäureaktivierende Reagenzien im Sinne der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbynyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Ebenfalls geeignet ist Thionylchlorid. Bevorzugte carbonsäureaktivierende Reagenzien sind Carbynyldiimidazol (CDI) und Thionylchlorid.

25 Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

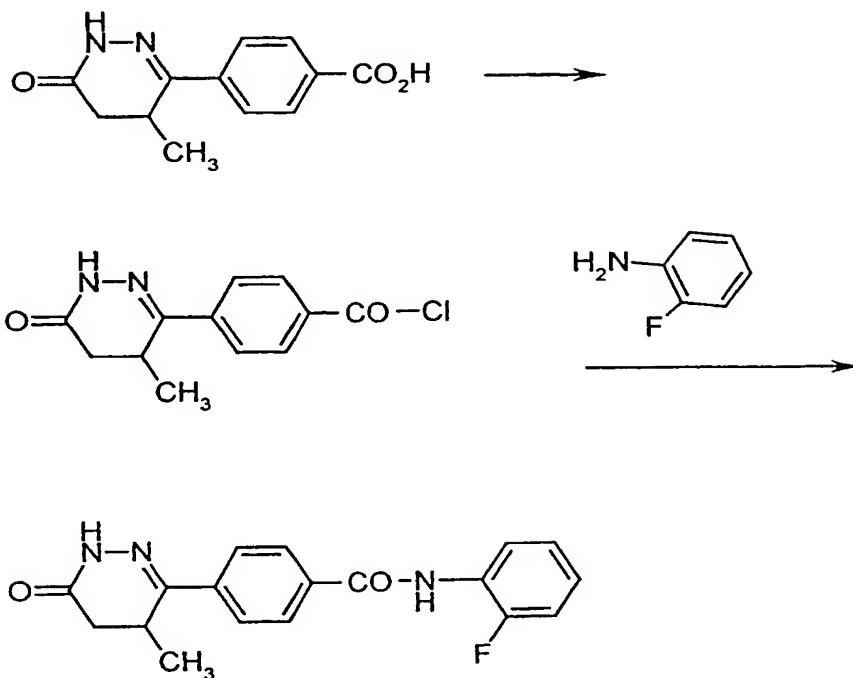
[A]



[B]



[B]



Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Ether wie Diethylether, Dioxan, THF sowie Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan, DMF und Dioxan. Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische einzusetzen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder

Phenyllithium sowie organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, 1-8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-en(DBU), 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBU) oder N-Methylmorpholin. Bevorzugt sind Pyridin und Triethylamin.

5

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

10 Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflußtemperatur, bevorzugt im Bereich von -78°C bis +20°C.

15 Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III) und (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar [vgl. zu Verbindungen der Formel (II) J. Med. Chem. 17, (273-281), 1974].

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

30 Sie können bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, wie beispielsweise bei Frühgeborenen-Anämien, bei nephrogenen bzw. renalen Anämien wie etwa Anämien bei chronischer Niereninsuf-

fizienz, bei Anämien nach einer Chemotherapie und bei der Anämie von HIV-Patienten, d.h. also insbesondere zur Behandlung von schweren Anämien.

5 Auch bei völlig intakter endogener EPO-Produktion kann durch die Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen eine zusätzliche Stimulation der Erythropoese induziert werden, was insbesondere bei Eigenblutspendern ausgenutzt werden kann.

10 Für die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, transdermal oder perenteral. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von Anämien mit rhEPO liegt.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken insbesondere als Erythropoetin-Sensitizer. Als „Erythropoetin-Sensitizer“ werden Verbindungen bezeichnet, die in der Lage sind, die Wirkung des im Körper vorhandenen EPO so effizient zu beeinflussen, daß die Erythropoese gesteigert, insbesondere die Sauerstoffversorgung verbessert wird. Sie sind überraschenderweise auch oral wirksam, wodurch die therapeutische Anwendung unter Ausschluß oder Reduktion der bekannten Nebenwirkungen wesentlich verbessert und gleichzeitig vereinfacht wird.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung von EPO-Sensitzern zur Stimulation der Erythropoese, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, vorzugsweise schweren Anämien wie beispielsweise Frühgeborenen-Anämie, Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämie nach 25 Chemotherapie oder auch Anämie bei HIV-Patienten. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation dieser sogenannten EPO-Sensitizer für die zuvor genannten Zwecke.

30 Somit ermöglichen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine effiziente Stimulation der Erythropoese und folglich eine Prophylaxe bzw. Therapie von Anämien, die noch

vor dem Stadium eingreift, in welchem die herkömmlichen Behandlungsmethoden mit EPO einsetzen. Denn die erfindungsgemäßen Verbindungen erlauben eine wirksame Beeinflussung des körpereigenen EPO, wodurch die direkte Gabe von EPO mit den damit verbundenen Nachteilen vermieden werden kann.

5

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind also Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zur 10 Stimulation der Erythropoese, insbesondere zu Zwecken der Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, wie z.B. Frühgeborenenanämie, Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämien nach einer Chemotherapie oder Anämien bei HIV-Patienten.

15 Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

20 A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

1. Allgemeine Testmethoden

a) Testbeschreibung (in vitro)

Zellproliferation von humanen erythroiden Vorläuferzellen

25 20 ml Heparin-Blut wurden mit 20 ml PBS (phosphate-buffered saline) verdünnt und für 20 min (220xg) zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, die Zellen wurden in 30 ml PBS resuspendiert und auf 17 ml Ficoll Paque® ($d=1.077\text{g/ml}$, Pharmacia) in einem 50-ml-Röhrchen pipettiert. Die Proben wurden für 20 min bei 800xg zentrifugiert. Die mononukleären Zellen an der Grenzschicht wurden in ein neues 30 Zentrifugenröhrchen überführt, mit dem 3fachen Volumen an PBS verdünnt und für 5 min bei 300xg zentrifugiert. Die CD34-positiven Zellen aus dieser Zellfraktion

wurden mittels eines kommerziellen Aufreinigungsverfahrens (CD34 Multisort Kit von Miytenyi) isoliert. Die CD34-positiven Zellen (6000-10000 Zellen/ml) wurden in Stammzellmedium (0.9% Methylzellulose, 30% Kälberserum, 1% Albumin (Rind), 100 μ M 2-Mercaptoethanol und 2 mM L-Glutamin) von StemCell Technologies Inc. resuspendiert. 10 mU/ml humanes Erythropoietin, 10 ng/ml humanes IL-3 (Interleukin-3) und 0-10 μ M Testsubstanz wurden zugesetzt. 500 μ l/Vertiefung (Mikrotiterplatt mit je 24 Vertiefungen) wurden für 14 Tage bei 37°C in 5% CO₂ / 95% Luft kultiviert.

Die Kulturen wurden mit 20 ml 0.9%w/v NaCl-Lösung verdünnt, für 15 min bei 600xg zentrifugiert und in 200 μ l 0,9%w/v NaCl resuspendiert. Zur Bestimmung der Zahl der erythroiden Zellen wurden 50 μ l der Zellsuspension zu 10 μ l Benzidin-Färbelösung (20 μ g Benzidin in 500 μ l DMSO, 30 μ l H₂O₂ und 60 μ l konzentrierter Essigsäure) pipettiert. Die Zahl der blauen Zellen wurde mikroskopisch ausgezählt.

Bei Zusetzen der Testsubstanzen gemäß der vorliegenden Erfindung wird jeweils ein signifikanter Anstieg der Zellproliferation erythroider Vorläuferzellen beobachtet.

20 b) Testbeschreibung Hämatokrit-Maus

Normale Mäuse werden mit Testsubstanzen über mehrere Tage behandelt. Die Applikation erfolgt intraperitoneal, subkutan oder per os. Bevorzugte Lösungsmittel sind Solutol/DMSO/Sacharose/NaCl-Lösung oder Glycofurool.

Vom Tag 0 (vor der ersten Applikation) bis zu ca. 3 Tagen nach der letzten Applikation werden mehrfach ca. 70 μ l Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus mit einer Hämatokritkapillare entnommen. Die Proben werden zentrifugiert und der Hämatokrit durch manuelle Ablesung bestimmt. Primärer Parameter ist der Hämatokritanstieg gegenüber dem Ausgangswert der behandelten Tiere im Vergleich zur Veränderung des Hämatokrits in der Placebo-Kontrolle (zweifach normierter Wert).

Die verabreichten Testsubstanzen gemäß der vorliegenden Erfindung führen zu einem signifikanten Anstieg des Hämatokrits.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen 5 überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 10-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als 15 Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

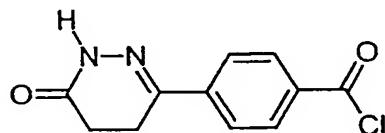
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. von der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die 20 Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag 25 zu verteilen.

B Herstellungbeispiele

Beispiel I: Herstellung der Ausgangsverbindung

4-(1,4,5,6-Tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoylchlorid

5



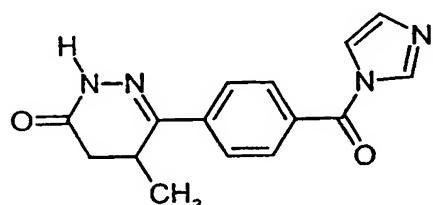
10 mmol (2,2 g) 4-(1,4,5,6-Tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoic acid are dissolved in 50 ml dichloromethane and suspended. 1.5 ml (20 mmol) thionyl chloride is added and the mixture is stirred under gentle heating for 24 hours. It is then cooled, the insoluble material is removed, the residue is washed with toluene and dried. 10

Man obtains 2.0 g of a crude product, which is used without further purification.

15

Beispiel II: Herstellung der Ausgangsverbindung

4-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoic acid imidazolidine



20

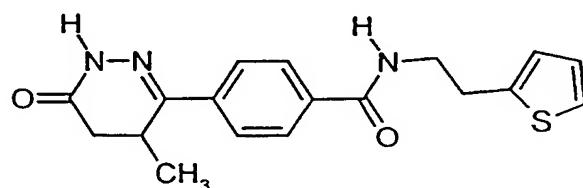
4.7 g (20.24 mmol) 4-(4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoic acid are dissolved in 120 ml THF (water-free) and suspended. 3.97 g (24.50 mmol) carbonyldiimidazole is added. A solution forms, from which a precipitate forms. It is filtered off, the filtrate is stirred for 3 hours and 25

eingeengt, mit wenig THF verrührt, der Feststoff wird abgesaugt und mit THF gewaschen. Man erhält 3,9 g nahezu farblose Kristalle vom Schmelzpunkt: 171 – 174°C.

5

Beispiel 1

4-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoësäure-2-(2-thienylethyl)-amid



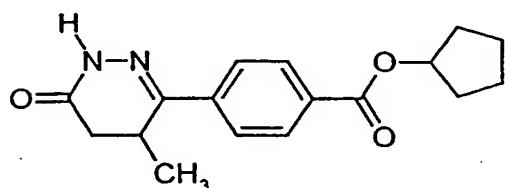
10

282 mg (1 mmol) 4-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoësäure-imidazolid aus Beispiel II werden in 3 ml Dioxan mit 254 mg (2 mmol) 2-Thienylethylamin 5 Stunden bei 100°C gerührt. Es wird abgekühlt, in Dichlormethan gelöst, zweimal mit 1 N Salzsäure, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Eindampfrückstand wird mit Essigester kristallisiert. Man erhält 218 mg (63,8% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 163-164°C.

15

20 **Beispiel 2**

4-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoësäurecyclopentylester

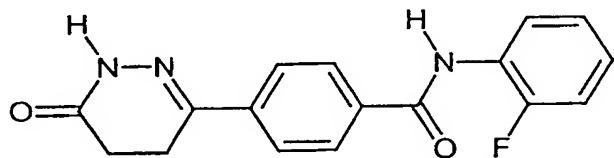


200 mg (0,71 mmol) 4-(4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoesäureimidazolid aus Beispiel II werden in 2 ml Dioxan mit 2 ml Cyclopentanol 24 Stunden bei 100°C gerührt. Es wird so weit wie möglich eingeengt und über eine Säule getrennt. Die sauberer Fraktionen kristallisieren mit Ether/Heptan. Man erhält 5 53 mg farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 120-122°C.

Beispiel 3

6-[4-(2-Fluorphenylaminocarbonyl)-phenyl]-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

10



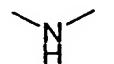
15

120 mg (0,5 mmol) 4-(1,4,5,6-Tetrahydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-benzoylchlorid aus Beispiel I werden in 5 ml THF mit 56 mg (0,5 mmol) 2-Fluoranilin und 0,1 ml Pyridin 2 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird abgekühlt und eingeengt. Der Ein- dampfrückstand wird über eine Kieselgelsäule gereinigt. Die sauberer Fraktionen werden vereint, eingeengt, mit Methanol kristallisiert, abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man erhält 60 mg farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 242-244°C.

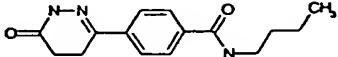
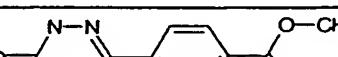
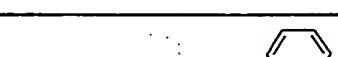
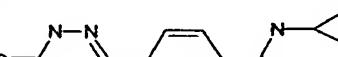
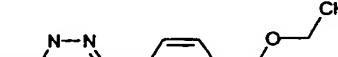
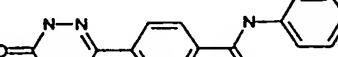
20

In Analogie zu den o.a. Vorschriften der Beispiele 1 bis 3 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Substanzen hergestellt. Bei den Strukturen der

folgenden Tabelle, die den oder die Reste  beinhalten, ist stets eine Funktion gemeint.



25

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
4		273,34	217-218
5		297,32	208-210
6		232,24	203-205
7		307,36	208-209
8		362,22	>250
9		260,30	155-156
10		321,38	223-226
11		257,29	248-50
12		246,27	157-159
13		293,33	>250

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
14		231,26	233-234
15		245,28	228-230
16		357,42	258-260
17		308,34	228-230
18		327,77	209-210
19		285,35	182-184
20		308,34	220-223
21		307,36	>250
22		327,77	>250
23		321,38	242-243

- 30 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
24		341,33	>260
25		333,39	215-216
26		316,38	>260
27		299,38	249-250
28		361,33	229-230
29		287,32	202-203
30		376,25	208-209
31		260,30	283-284
32		274,32	259-260

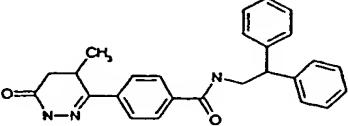
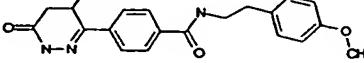
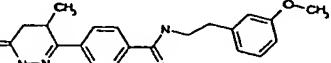
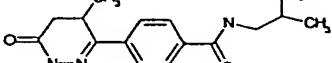
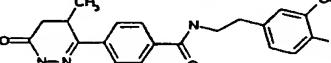
- 31 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
33		274,32	120-122
34		272,31	158-159
35		286,33	167-169
36		258,28	131-133
37		365,44	90-91
38		286,33	104-105
39		322,37	146-148
40		286,33	155-156
41		308,34	156-157

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
42		307,36	208-209
43		339,37	189-190
44		327,41	215-216
45		329,31	278-279
46		311,32	260 Z
47		342,38	>250
48		336,35	283 Z
49		325,35	186-7
50		316,38	>260

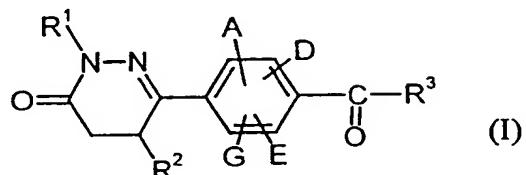
Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
51		336,35	>250
52		342,38	>250
53		308,00	267-268
54		357,00	266-267
55		357,00	271-272
56		347,00	>260
57		271,00	216-217
58		301,00	152-153

- 34 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MG	Schmp.:
59		411,00	186-187
60		365,00	245-246
61		365,00	164-165
62		287,00	166-167
63		395,00	146-147

Patentansprüche

1. 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-
10 Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,R¹ und R² gleich oder verschieden sind undfür Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

15

R³ für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

20

R⁴ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder
 (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy,
 (C₁-C₆)-Alkoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
 oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das
 seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch
 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, (C₁-C₆)-
 25 Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann,
 oder

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

5

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

10

R⁴ Vinyl oder Allyl bedeutet,

oder

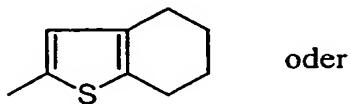
15

R⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Hydroxy, substituiert ist,

20

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder einen Rest der Formel



25

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die hier aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus

der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂-NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sein können,

5

worin

R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

10

und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

15

oder

20

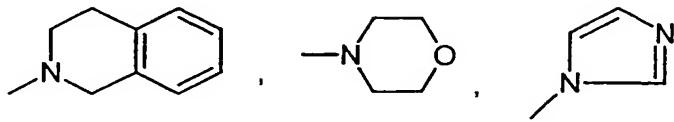
R⁶ (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, substituiert ist, worin die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch den Rest -CO-NH₂ substituiert sein können,

25

oder

30

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



bilden, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können,

5

und deren Salze,

jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

10

2. 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

15

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

20

für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

R^3 für Reste der Formeln $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

worin

R⁴ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder

5

(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

10

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

15

oder

R⁴ Allyl bedeutet,

20

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

25

R⁶ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die aufgeführten aromatischen Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂NR⁹R¹⁰ und -(CO)₂-NR¹¹R¹², substituiert sein können,

30

worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl bedeuten,

5 und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

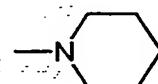
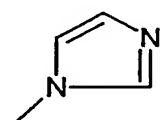
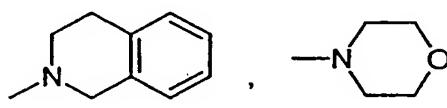
10

R⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl oder Thiazolyl, substituiert sind, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel -CO-NH₂, substituiert sein können.

20

oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



25

und deren Salze,

jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

5

3. 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

in welcher

10

A, D, E und G für Wasserstoff stehen,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

15

R³ für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

20

R⁴ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder
(C₁-C₅)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

25

(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

30

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder Methyl bedeuten,

5 oder

R^4 Allyl bedeutet,

10 R^5 Wasserstoff oder (C_1 - C_3)-Alkyl bedeutet,

15 R^6 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder Naphthyl, Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein -bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, (C_1 - C_3)-Alkoxy, (C_1 - C_3)-Alkoxy carbonyl, (C_1 - C_3)-Alkyl und Resten der Formeln $-SO_2-NR^9R^{10}$ und $-(CO)_a-NR^{11}R^{12}$, substituiert sind,

20 worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1 - C_4)-Alkyl bedeuten,

25 und

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

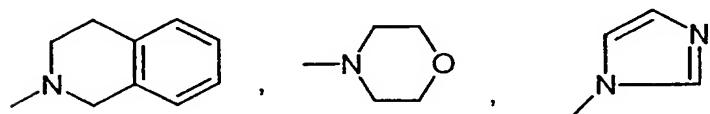
oder

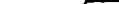
30

5 R⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxy carbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder Thiazolyl, substituiert ist, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy carbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel -CO-NH₂, substituiert sind,

10 oder

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



oder  bilden,

15

und deren Salze,

jedoch mit Ausnahme der Verbindung N-Methyl-4-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazin-3-yl)-benzamid.

20

4. 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in welcher

25

A, D, E und G für Wasserstoff stehen

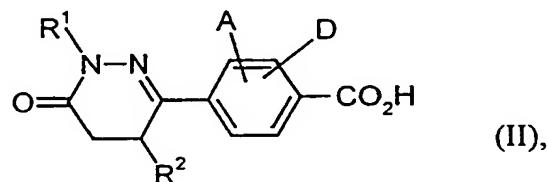
R^3 für den Rest $-NR^5R^6$ mit $R^5 = H$ oder Methyl und R^6 wie zuvor definiert steht

5 und die übrigen Reste die zuvor angegebene Bedeutung haben.

5. Verfahren zur Herstellung von 6-Carboxy-phenyl-dihydropyridazinon-Derivaten gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 [A] im Fall, daß in der obigen allgemeinen Formel (I) R^3 für den Rest der Formel $-OR^4$ steht,

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

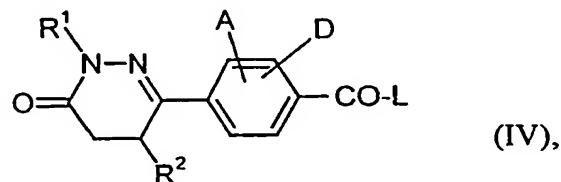


15

in welcher

A, D, R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

20 zunächst durch Umsetzung mit carbonsäureaktivierenden Reagenzien nach üblichen Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben

und

5

L für einen aktivierenden Rest, vorzugsweise für Chlor oder Imidazolyl,
steht,

10

überführt, und in einem zweiten Schritt mit Verbindungen der
allgemeinen Formel (III)

HO-R⁴ (III),

in welcher

15

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umsetzt,

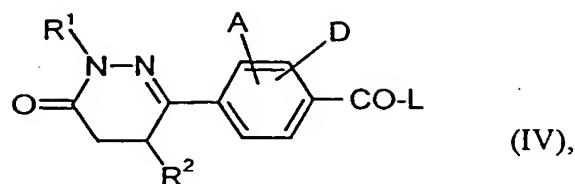
oder

20

[B] im Fall, daß in der obigen allgemeinen Formel (I) R³ für den Rest der
Formel -NR⁵R⁶ steht,

25

Verbindungen der allgemeinen Formel (II) zunächst durch Umsetzung mit
carbonsäureaktivierenden Reagenzien nach üblichen Methoden in die
Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

A, D, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben

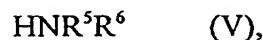
5

und

L für einen aktivierenden Rest, vorzugsweise für Chlor oder Imidazolyl,
steht,

10

überführt, und in einem zweiten Schritt mit Amiden der allgemeinen
Formel (V)



15

in welcher

R⁵ und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umsetzt.

20

6. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens
eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 4 sowie einen oder mehrere
pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und Trägerstoffe.

25

7. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 6 zur
Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

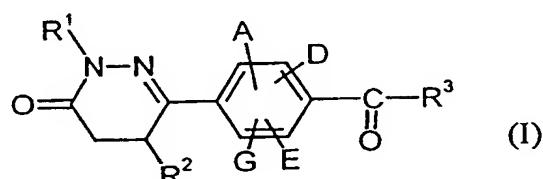
8. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 6 oder 7 zur Behandlung von Frühgeborenen-Anämien, Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämien nach einer Chemotherapie und Anämien bei HIV-Patienten.

5

9. Arzneimittel oder pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 6 zur Stimulation der Erythropoese von Eigenblutspendern.

10

10. Verwendung von 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I)



in welcher

15

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

20

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für (C₁-C₆)-Alkyl stehen,

R³ für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

25

R⁴ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

5

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

10

worin

15

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

20

R⁴ Vinyl oder Allyl bedeutet,

oder

25

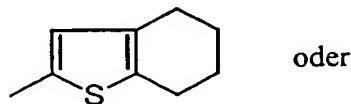
R⁴ Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Hydroxy, substituiert ist,

30

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet oder

einen Rest der Formel



5

10

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die hier aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis mehrfach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂-NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sind,

worin

15

R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

und

20

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

25

R⁶ (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N

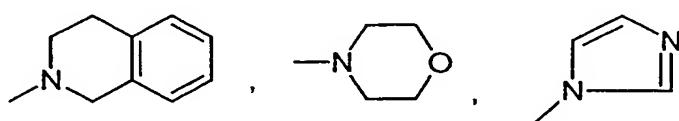
5

und/oder O bedeutet, substituiert sind, worin die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis dreifach, gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl oder durch den Rest -CO-NH₂ substituiert sind,

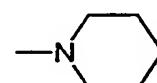
oder

10

R⁵ und R⁶ gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



oder



bilden, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind,

und deren Salzen

15

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

20

11. Verwendung von 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10,

in welcher

25

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl

stehen,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

5 R^3 für Reste der Formeln -OR⁴ oder -NR⁵R⁶ steht,

worin

10 R^4 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder
(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder 15 Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

(C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

20 worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

25 oder

R^4 Vinyl oder Allyl bedeutet,

30 R^5 Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

R^6 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder

5 Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die aufgeführten aromatischen Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sind,

10 worin

15 R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

20 und

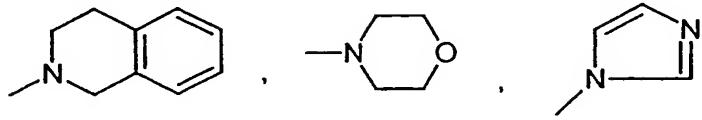
25 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

30 oder

R⁶ (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl oder Thiazolyl, substituiert sind, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel -CO-NH₂ substituiert sind,

35 oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



bilden, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind,

5

und deren Salzen

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

10

12. Verwendung von 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10,

in welcher

15

A, D, E und G für Wasserstoff stehen,

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff oder für Methyl stehen,

20

R^3 für Reste der Formeln $-OR^4$ oder $-NR^5R^6$ steht,

worin

25 R^4 Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder

5

(C₁-C₅)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder Trifluormethyl, substituiert sein kann, oder

10

(C₁-C₄)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl oder Methyl bedeuten,

15

oder

R⁴ Allyl bedeutet,

20

R⁵ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

25

R⁶ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeutet oder Naphthyl, Phenyl, Thienyl, Thiazolyl, Furyl oder Pyridyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, (C₁-C₃)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₃)-Alkyl und Resten der Formeln -SO₂-NR⁹R¹⁰ und -(CO)_a-NR¹¹R¹², substituiert sind,

30

worin

R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl bedeuten,

5 und

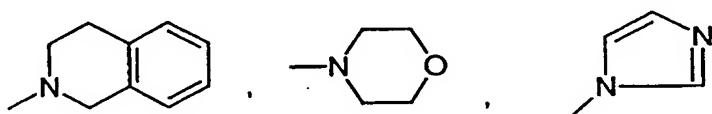
a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

oder

10 R^6 $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe: Fluor, Chlor, Trifluormethyl, $(C_1\text{-}C_3)$ -Alkoxy, $(C_1\text{-}C_3)$ -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder Thiazolyl, substituiert sind, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl oder durch einen Rest der Formel $-CO\text{-}NH_2$, substituiert sind,

15 20 oder

R^5 und R^6 gemeinsam mit dem Stickstoffatom cyclische Reste der Formeln



25 bilden, die ihrerseits gegebenenfalls substituiert sind,

und deren Salzen

5 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

13. Verwendung von 6-Carboxyphenyldihydropyridazinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 10,

10 in welcher

A, D, E und G für Wasserstoff stehen

15 R^3 für den Rest $-NR^5R^6$ mit $R^5 = H$ oder Methyl und R^6 wie zuvor definiert steht

und die übrigen Reste die zuvor angegebene Bedeutung haben,

20 und deren Salzen

zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

25 14. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Frühgeborenen-Anämien, Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämien nach einer Chemotherapie und Anämien bei HIV-Patienten.

15. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 10 bis 13 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Stimulation der Erythropoese von Eigenblutspendern.
- 5 16. Verwendung von Erythropoetin-Sensitzern zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.
- 10 17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Frühgeborenen-Anämien, Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämien nach einer Chemotherapie und Anämien bei HIV-Patienten.
- 15 18. Verwendung von Erythropoetin-Sensitzern zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Stimulation der Erythropoese von Eigenblutspendern.
- 20 19. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Erythropoetin-Sensitizer peroral appliziert werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. Application No

PCT/EP 00/05564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D237/04 C07D401/10 C07D409/12 C07D401/12 A61K31/50
 A61P7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 258 435 A (MITSUBISHI) 9 March 1988 (1988-03-09) page 1 -page 22 ---	1,5-10
A	DE 21 50 436 A (AMERICAN CYANAMID) 13 April 1972 (1972-04-13) claims; example 4 ---	1,5-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 25, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 231045d, page 866; XP002153208 abstract & JP 63 154683 A (MITSUBISHI) 27 June 1988 (1988-06-27) -----	1,5-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

17 November 2000

07/12/2000

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. Application No

PCT/EP 00/05564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 258435	A 09-03-1988	WO	8705016 A	27-08-1987
		AT	71089 T	15-01-1992
		DE	3683295 D	13-02-1992
		US	4822797 A	18-04-1989
DE 2150436	A 13-04-1972	BE	773665 A	10-04-1972
		FR	2110329 A	02-06-1972
		NL	7113780 A	11-04-1972
		US	3822260 A	02-07-1974
		ZA	7106317 A	31-05-1972
		US	3689652 A	05-09-1972
		US	3746712 A	17-07-1973
		US	3812256 A	21-05-1974
JP 63154683	A 27-06-1988	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/05564

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D237/04 C07D401/10 C07D409/12 C07D401/12 A61K31/50
A61P7/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 258 435 A (MITSUBISHI) 9. März 1988 (1988-03-09) Seite 1 -Seite 22 ---	1,5-10
A	DE 21 50 436 A (AMERICAN CYANAMID) 13. April 1972 (1972-04-13) Ansprüche; Beispiel 4 ---	1,5-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 25, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 231045d, Seite 866; XP002153208 Zusammenfassung & JP 63 154683 A (MITSUBISHI) 27. Juni 1988 (1988-06-27) -----	1,5-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

17. November 2000

07/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05564

Im Recherchebericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 258435 A	09-03-1988	WO 8705016 A AT 71089 T DE 3683295 D US 4822797 A	27-08-1987 15-01-1992 13-02-1992 18-04-1989
DE 2150436 A	13-04-1972	BE 773665 A FR 2110329 A NL 7113780 A US 3822260 A ZA 7106317 A US 3689652 A US 3746712 A US 3812256 A	10-04-1972 02-06-1972 11-04-1972 02-07-1974 31-05-1972 05-09-1972 17-07-1973 21-05-1974
JP 63154683 A	27-06-1988	KEINE	

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Annehmers oder Anwalts LeA 33783-W0	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/05564	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 16/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 29/06/1999
Annehmer BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Annehmer gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Annehmer eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Annehmer eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Annehmer kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

wie vom Annehmer vorgeschlagen

weil der Annehmer selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/05564

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D237/04 C07D401/10 C07D409/12 C07D401/12 A61K31/50
A61P7/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 258 435 A (MITSUBISHI) 9. März 1988 (1988-03-09) Seite 1 -Seite 22 ---	1,5-10
A	DE 21 50 436 A (AMERICAN CYANAMID) 13. April 1972 (1972-04-13) Ansprüche; Beispiel 4 ---	1,5-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 25, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 231045d, Seite 866; XP002153208 Zusammenfassung & JP 63 154683 A (MITSUBISHI) 27. Juni 1988 (1988-06-27) -----	1,5-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. November 2000	07/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05564

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 258435	A 09-03-1988	WO	8705016 A	27-08-1987
		AT	71089 T	15-01-1992
		DE	3683295 D	13-02-1992
		US	4822797 A	18-04-1989
DE 2150436	A 13-04-1972	BE	773665 A	10-04-1972
		FR	2110329 A	02-06-1972
		NL	7113780 A	11-04-1972
		US	3822260 A	02-07-1974
		ZA	7106317 A	31-05-1972
		US	3689652 A	05-09-1972
		US	3746712 A	17-07-1973
		US	3812256 A	21-05-1974
JP 63154683	A 27-06-1988	NONE		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

8

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LeA 33783-WO	FOR FURTHER ACTION	SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP00/05564	International filing date (day/month/year) 16 June 2000 (16.06.00)	Priority date (day/month/year) 29 June 1999 (29.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 237/04, 401/10, 409/12, 401/12, A61K 31/50, A61P 7/06		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 December 2000 (21.12.00)	Date of completion of this report 10 August 2001 (10.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05564

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages 1-34, as originally filed

pages , filed with the demand

pages , filed with the letter of

 the claims:

pages 1-19, as originally filed

pages , as amended (together with any statement under Article 19

pages , filed with the demand

pages , filed with the letter of

 the drawings:

pages , as originally filed

pages , filed with the demand

pages , filed with the letter of

 the sequence listing part of the description:

pages , as originally filed

pages , filed with the demand

pages , filed with the letter of

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages the claims, Nos. the drawings, sheets/fig5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/05564

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims	16-19	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-19	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Novelty

The use of erythropoetin sensitizers for the treatment of anaemia is known (cf., e.g., D1 (EP-A-728 482) from the search report of PCT/EP00/05570). The subject matter of Claims 16-19 therefore is not novel. These claims therefore do not meet the requirements of PCT Article 33(2).

The compounds disclosed by D2 (EP-A-258 435), D3 (DE-A-21 50 436) and D4 (CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 9, No. 25, 1988, abstract no. 231045d) disclose compounds which differ from the present ones by the modification of the carbonyl function at the phenyl group.

Inventive step

The compounds known from D2, D3 and D4 (CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 9, No. 25, 1988, abstract no. 231045d) with the same effective direction differ from those according to present formula (I) essentially only in the modification of the carbonyl function at the phenyl group. Because the prior art indicates that the kind and size of this group is of minor importance (cf., e.g., the corresponding groups according to D2 and D4 with the cyano or nitro group according to D3) it was to be expected that

7
THIS PAGE BLANK (USPTO)

further groups also would lead to compounds with the same or similar effect.

It was therefore obvious to a person skilled in the art who had to solve the problem of finding alternatives to the known compounds to look for the solution by such a variation of the molecule.

The same applies to the excluded compound.

The present subject matter, as far as it is even novel, therefore does not involve an inventive step and therefore does not meet the requirements of PCT Article 33(3).

An inventive step for new compounds would only be given if comparative tests were to show surprising characteristics or advantages (and the unexpected solution of an unsolved problem) over the structurally closest compounds of the prior art. To establish a patent this would have to extend to the entire scope claimed.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

16 T

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

EPO

PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts LeA 33783-WO	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05564	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 16/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 29/06/1999

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
C07D237/04

Anmelder

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT et al.

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I Grundlage des Berichts
- II Priorität
- III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 10.08.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Mathys, E Tel. Nr. +49 89 2399 8596



THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05564

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*): **Beschreibung, Seiten:**

1-34 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-19 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05564

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-15
	Nein: Ansprüche	16-19
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-19
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-19
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PUNKT V

Neuheit

Die Verwendung von Erythropoetin-Sensitizern zur Behandlung von Anämien ist bekannt (vgl. z.B. (D1) EP-A-728 482 aus Recherchenbericht zu PCT/EP00/05570).

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 16 bis 19 ist daher nicht neu. Diese Ansprüche erfüllen somit nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

Von durch (D2) EP-A- 258 435, (D3) DE-A-21 50 436 und (D4) CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 9, no. 25, 1988, abstract no. 231045d offenbarten Verbindungen unterscheiden sich vorliegende durch die Abwandlung der Carbonylfunktion am Phenylrest.

Erfinderische Tätigkeit

Von den aus D2, D3 und D4 CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 9, no. 25, 1988, abstract no. 231045d bekannten Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung unterscheiden sich diejenigen gemäss vorliegender Formel (I) im wesentlichen nur durch die Abwandlung der Carbonylfunktion am Phenylrest. Da aus dem besagten Stand der Technik hervorgeht, dass die Art und Grösse dieser Gruppe von untergeordneter Bedeutung ist (vgl. z.B. die entsprechenden Gruppen gemäss D2 und D4 mit der Gruppe Cyano oder Nitro gemäss D3) war zu erwarten, dass auch weitere Gruppen zu Verbindungen mit gleicher oder ähnlicher Wirkung führen würden.

Es war somit für den mit der Aufgabe Alternativen zu den bekannte Verbindungen zur Verfügung zu stellen betrauten Fachmann naheliegend, die Lösung durch eine derartige Variation des Moleküls zu suchen.

Gleiches gilt in Bezug auf die ausgeklammerte Verbindung.

Der vorliegende Gegenstand, soweit überhaupt neu, beruht somit nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit und erfüllt daher die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT nicht. Eine erfinderische Tätigkeit für neue Verbindungen wäre nur dann gegeben, wenn für diese anhand von Vergleichsversuchen gegenüber den strukturell nächstkommenen Verbindungen des genannten Standes der Technik unerwartete Eigenschaften oder Vorteile (bzw. die unerwartete Lösung einer noch nicht gelösten Aufgabe) nachgewiesen würde. Patentbegründendes müsste sich dabei auf den ganzen beanspruchten Rahmen erstrecken.

THIS PAGE BLANK (USPTO)